Les Jeudis de l'Europe

Les traitements de la ménopause en dehors des estrogènes

Dr Frédérique COLLET

Les Jeudis de l'Europe. LYON 22 et 23 septembre 2006

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Hormonaux

- Des troubles climatériques
  - Tibolone ou Livial®
  - Phytoestrogènes
  - DHEA
  - Androgènes
- De l'ostéoporose
  - Raloxifène ou Evista® ou Optruma®

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Non Hormonaux

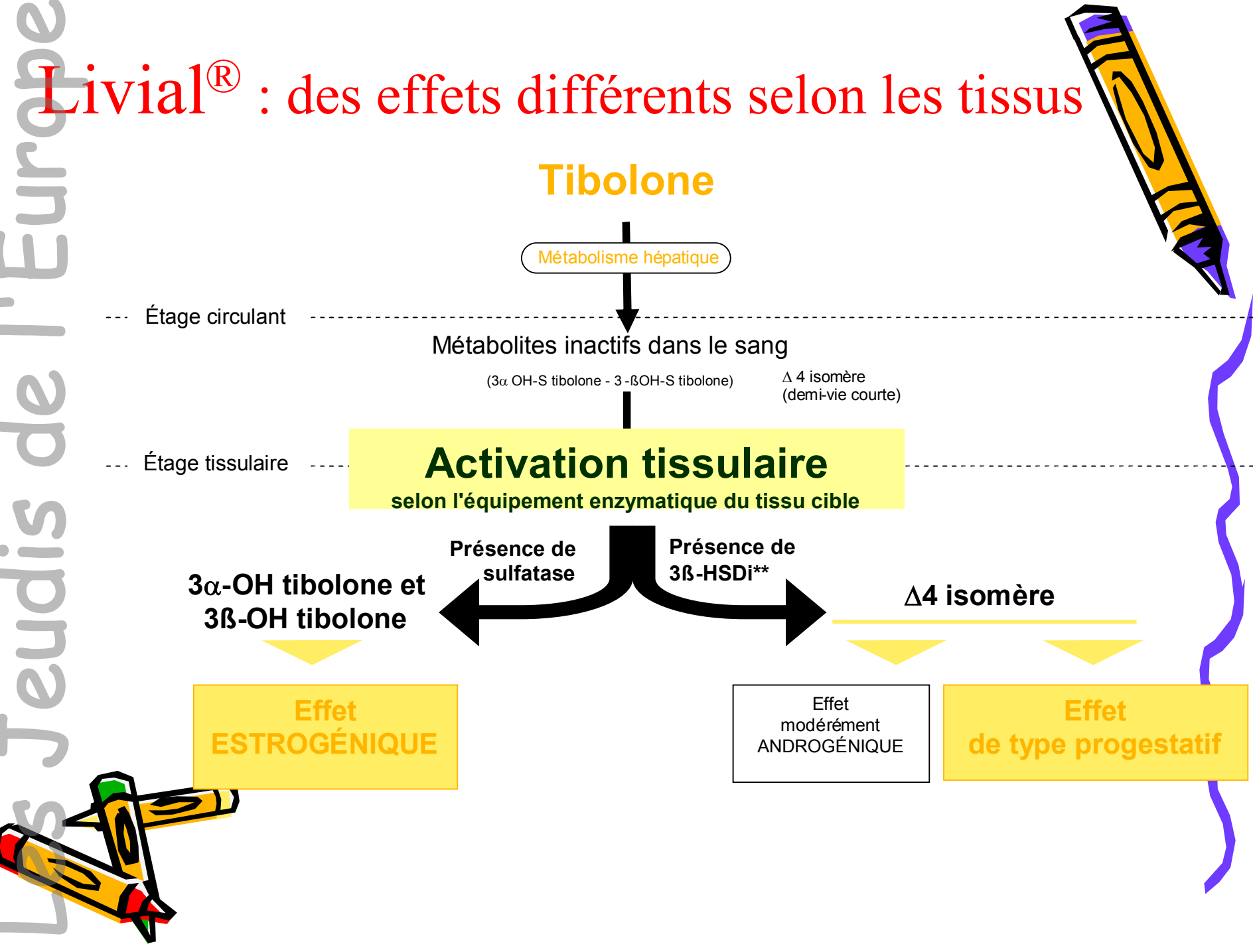
- Des troubles climatériques
- De l'ostéoporose
  - Bisphophonates : Actonel®, Fosamax®, Aclasta®
  - Ralenate de Strontium : Protélos®
  - Teriparatide : Forstéo®

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Hormonaux

- Des troubles climatériques
  - Tibolone ou Livial®
  - Phytoestrogènes
  - DHEA
  - Androgènes

Livial® : des effets différents selon les tissus



Les Jeudis de l'Europe

Les Jeudis de l'Europe

Livial®
monothérapie hormonale de 1ère intention

Livial® (tibolone)
- stéroïde de synthèse

Activation tissulaire

+

-

Des effets différents selon les tissus

Kloosterboer HJ. Tibolone : a steroid with a tissue-specific mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2001 ; 76 : 231-238.

Tibolone

Propriétés pharmacodynamiques

- **Effets sur des symptômes climatériques** liés au déficit en estrogènes

- **Effets estrogéniques** sur l'appareil génito-urinaire

- **Effets sur la réduction de la perte osseuse** post-ménopausique

- **Au niveau de l'endomètre**
  Livial® n'induit pas de prolifération endométriale
  (par ses effets progestatifs locaux, grâce à la conversion locale en Δ 4 isomère)

- **Au niveau du sein**
  Effet progestatif sur les cellules mammaires
  (suggéré par les données *in vivo* chez l'animal et les données *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines)

- **Effet potentiellement favorable sur :l'humeur et la libido**
  (grâce à ses effets androgéniques)

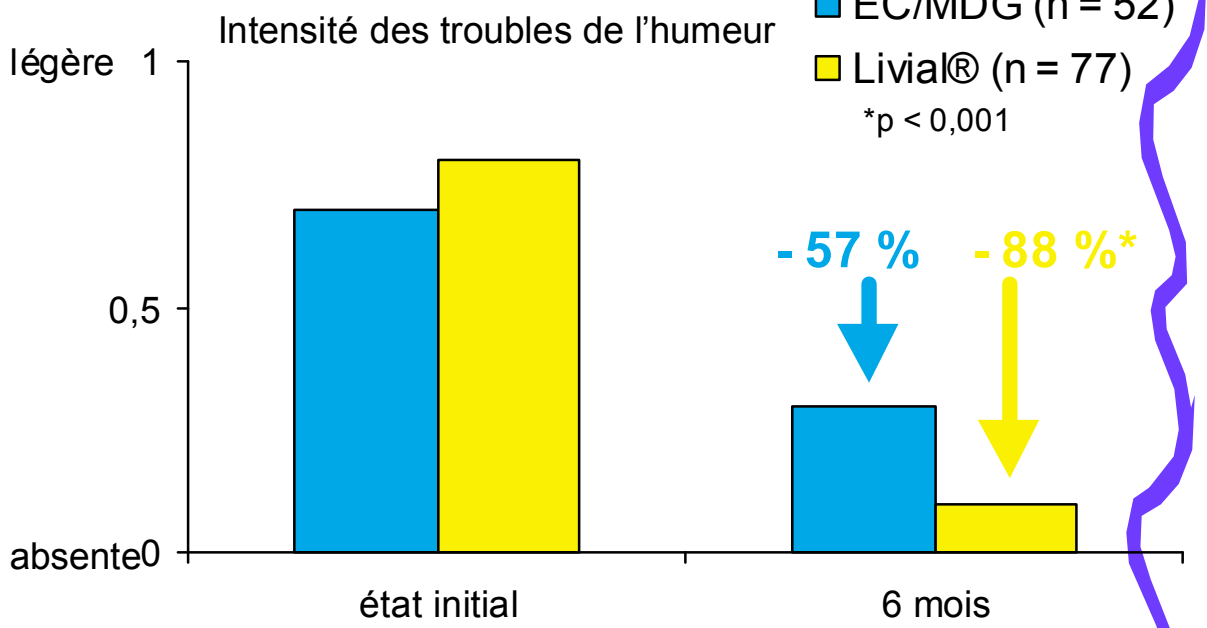
Les Jeudis de l'Europe

Tibolone : Effets sur les troubles psychiques

- Amélioration des troubles de l'humeur

Etude multicentrique, randomisée, ouverte, comparative, menée chez 129 femmes ménopausées :
tibolone 2,5 mg/j (n = 77) sans interruption
versus estrogène conjugué (EC) 0,625 mg/j + médrogestone (MDG) 5 mg x 2/j du 1er au 12e jour de chaque mois (n = 52).
Durée de l'étude 6 mois. L'intensité des symptômes climatériques étaient évaluée sur une échelle allant de 0 (pas de plainte) à 3 (sévère).

Symptômes évalués dans cette étude : bouffées de chaleur, sueurs, paresthésies, troubles du sommeil, sécheresse vaginale, dysphorie, palpitations, céphalées, nervosité, vertiges, dépression, troubles de l'humeur, baisse de la libido, sécheresse cutanée et douleur articulaire. Après 6 mois de traitement, une réduction significative de la majorité des symptômes a été observée dans les 2 groupes par rapport à l'état initial.



*p < 0,001 versus état initial
(tests statistiques utilisés : test de t, ANOVA, test chi^2. Pas de différence significative entre les 2 groupes)

(1) Egarter Ch and al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climateric complaints. Maturitas 1996 ; 23 : 55-62.

Les Jeudis de l'Europe

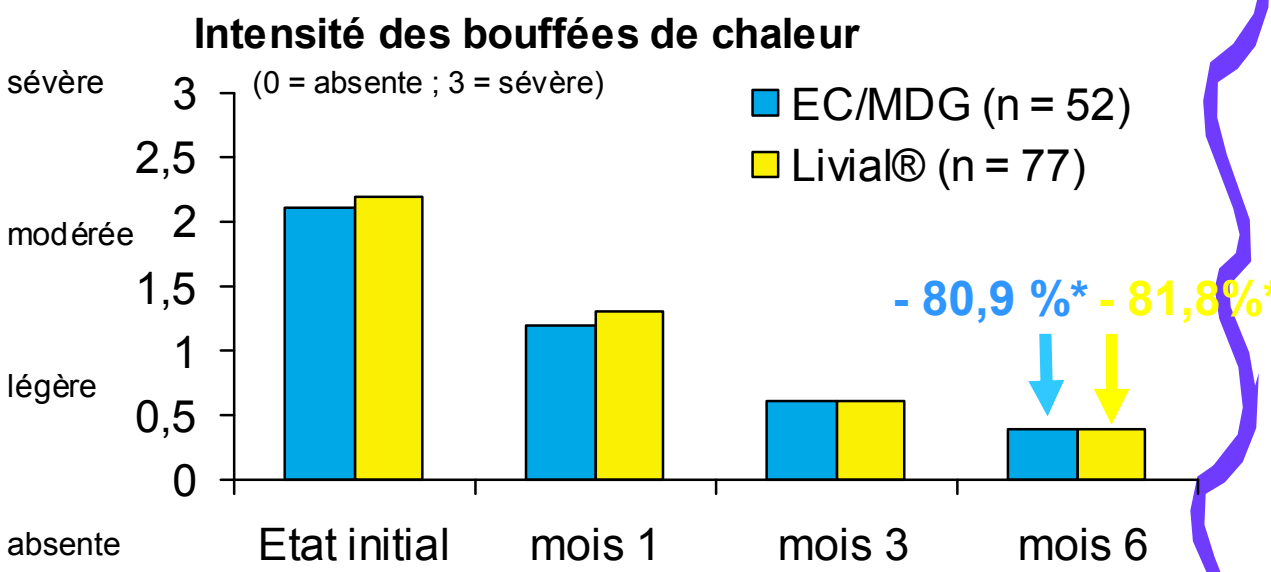
Les Jeudis de l'Europe

Tibolone : Effets sur les troubles vasomoteurs

- Efficacité démontrée sur les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes

Etude multicentrique, randomisée, ouverte, comparative, menée chez 129 femmes ménopausées :
tibolone 2,5 mg/j (n = 77) sans interruption **versus estrogène conjugué (EC) 0,625 mg/j + médrogestone (MDG) 5 mg x 2/j du 1er au 12e jour de chaque mois (n = 52).**
Durée de l'étude 6 mois. L'intensité des symptômes climatériques était évaluée sur une échelle allant de 0 (pas de plainte) à 3 (sévère).

Sueurs nocturnes : la tibolone et le THS ont, par rapport à l 'état initial, réduit significativement (p<0,001) l 'intensité des sueurs, sans différence significative entre les deux groupes.



*p < 0,001 versus état initial
(tests statistiques utilisés : test de t, ANOVA, test chi^2. Pas de différence significative entre les 2 groupes)

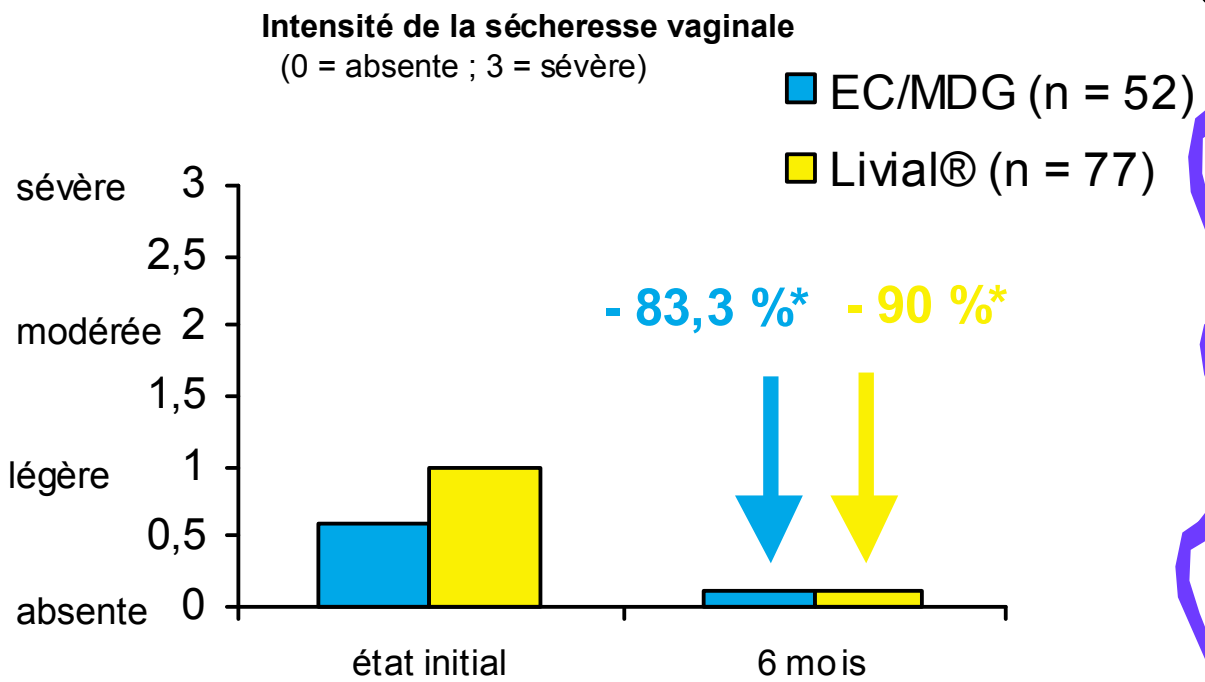
1- Egarter Ch and al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climateric complaints. Maturitas 1996 ; 23 : 55-62.

Les Jeudis de l'Europe

Tibolone : Effets sur la sphère uro-génitale

- Réduction significative de la sécheresse vaginale

Etude multicentrique, randomisée, ouverte, comparative, menée chez 129 femmes ménopausées :
tibolone 2,5 mg/j (n = 77) sans interruption
versus estrogène conjugué (EC) 0,625 mg/j + médrogestone (MDG) 5 mg x 2/j du 1er au 12e jour de chaque mois (n = 52).
Durée de l'étude 6 mois. L'intensité des symptômes climatériques étaient évaluée sur une échelle allant de 0 (pas de plainte) à 3 (sévère).

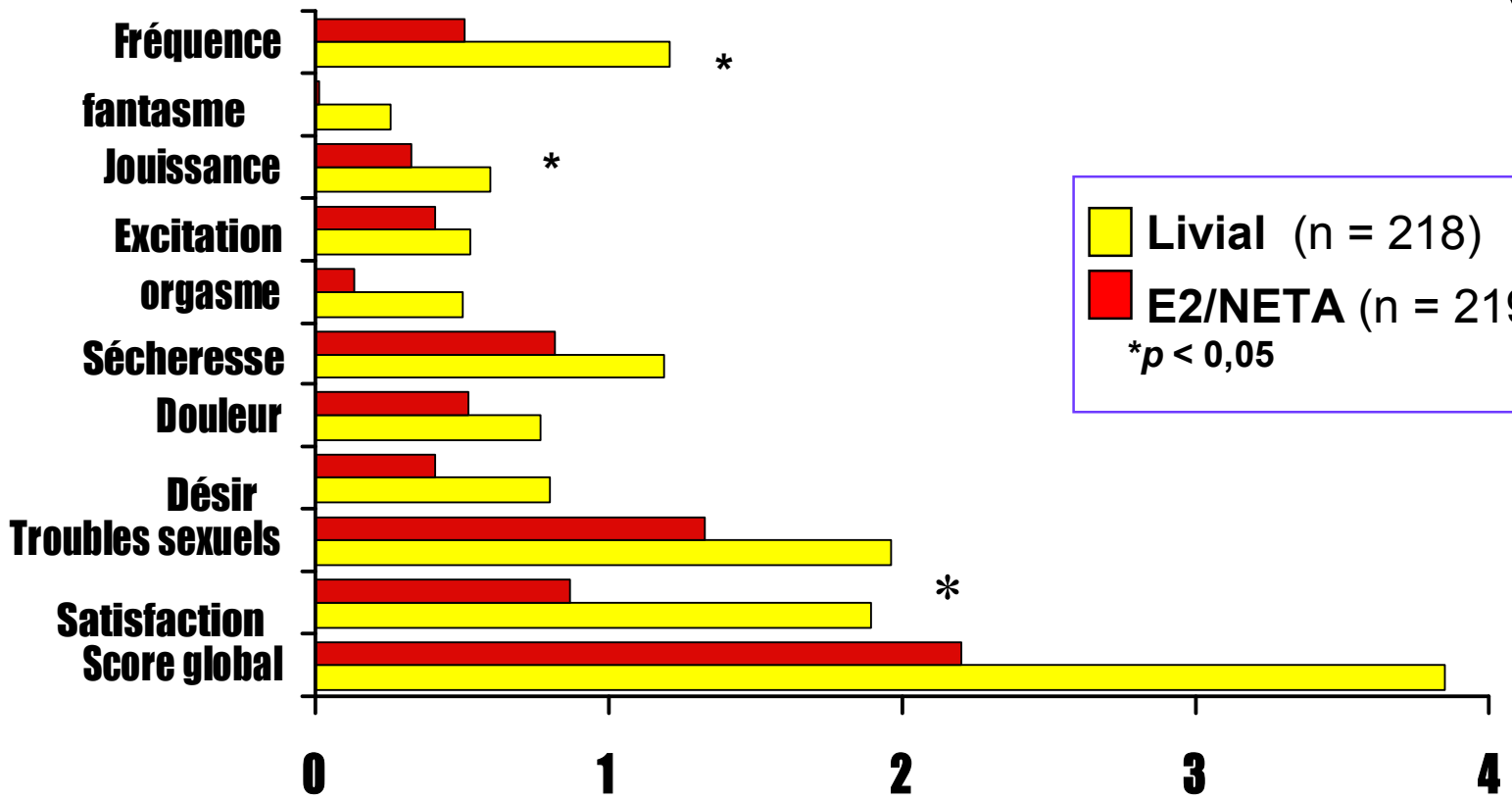


*p < 0,001 versus état initial
(tests statistiques utilisés : test de t, ANOVA, test chi^2. Pas de différence significative entre les 2 groupes)

1- Egarter Ch and al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climateric complaints. Maturitas 1996 ; 23 : 55-62.

Les Jeudis de l'Europe

Tibolone : Effet potentiellement favorable sur la libido



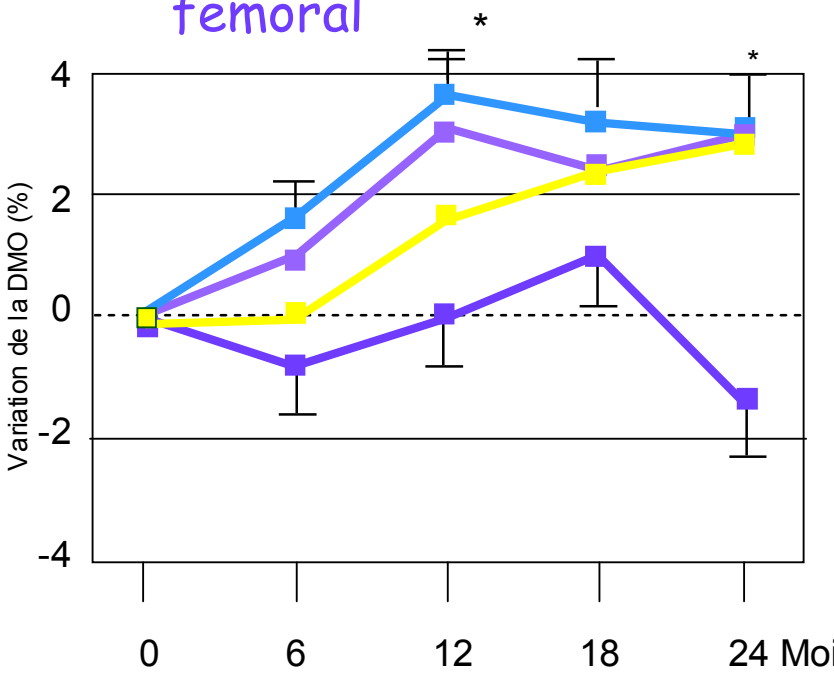
Variation des scores de McCoy avant et après 48 semaines de traitement

E2/NETA : 17β-estradiol (2 mg/jour) + acétate de noréthistérone (1 mg/jour)

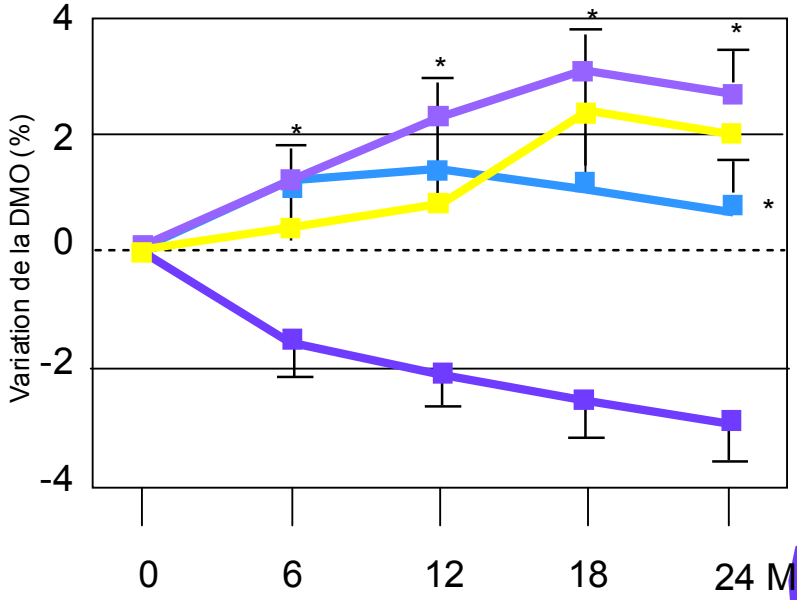
Nathorst-Böös *et coll.*, *Maturitas* 1997

Tibolone : Effets sur la réduction de perte de MO

- Au niveau du col fémoral



- Au niveau du rachis lombaire



Livial® E2 oral E2 (patch) Témoin

(n = 35) dans chaque groupe

*p < 0,001 pour les 3 comparateurs *versus* témoin

Etude randomisée en ouvert comparative menée chez 140 femmes ménopausées.
3 groupes de traitement : - tibolone 2,5 mg/j sans interruption (n = 35) – versus association 17ß-estradiol 2 mg/j PO + dydrogestérone 10 mg/j 14 jours/cycle (n = 35) (THS oral) – versus association 17ß-estradiol 50 µg/j + dydrogestérone 10 mg/j 14 jours/cycle (n = 35) (THS transdermique) – versus groupe contrôle (n = 35) – Durée de l'étude 2 ans.

(1) Kenpuner K et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17ß-estradiol and dydrogestrone. J Bone Miner Res 1997 ; 12 : 806-812.

Les Jeudis de l'Europe

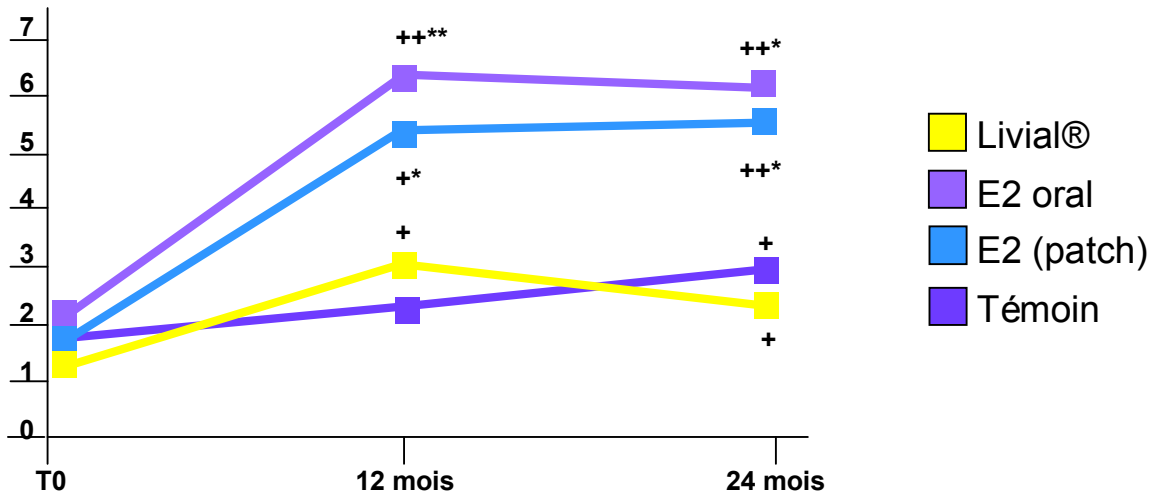
Tibolone : Effets sur l'endomètre

- Pas de prolifération endométriale au long cours* (étude à 2 ans) (1, 2)

*** Contre-indication : tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou suspectées notamment cancer de l'endomètre.**

Etude comparative, randomisée, ouverte, chez 140 femmes ménopausées : **tibolone 2,5 mg/j (n = 35) ,** versus une association de **17 ß-estradiol 2 mg/j** en continu + **dydrogestérone 10 mg/j** 14 j/mois **(n = 35) (THS oral),** versus une association de **17 ß-estradiol 50 µg/j** par voie transdermique + **dydrogestérone 10 mg/j** 14 j/mois **(n = 35) (THS transdermique),** versus **placebo (n = 35)** Durée de l'étude 2 ans.

Epaisseur de l'endomètre (mm)
déterminée par échographie transvaginale



Différence intra-groupe après 12 mois de traitement versus l 'état initial + p < 0,01 ++ p < 0,001
Différence versus groupe témoin *p < 0,01 **p < 0,001

Absence d 'hémorragie de privation (traitement « sans règles »)

(1) Hänggi W et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. Maturitas 1997 ; 27 : 133-143.
(2) Résumé des Caractéristiques du Produit Livial®

Les Jeunes de l'Europe

Les Jeudis de l'Europe

Tibolone : Effets sur le sein

- Effet progestatif sur les cellules mammaires [1, 2]

(suggéré par les données in vivo chez l'animal et les données in vitro sur des lignées cellulaires humaines)

Données pré-cliniques

- **Diminution de la prolifération cellulaire** [2]
- **Limitation de la production locale d'estradiol** [3]

  (par stimulation de la 17 ß-HSD, enzyme responsable de la conversion locale de l'estradiol en estrone)
- **Stimulation de l'apoptose** [2]

Contre-indication : tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou suspectées, notamment cancer du sein

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Livial®
(2) Gompel A et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. Gynecol Endocrinol 1997 ; 11 (suppl 1) : 77-79.
(3) Chetrite GS et al. Effects of Org OD14 (Livial®) and its metabolites on 17ß-hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells. Anticancer Research 1999 ; 19 : 261-268.

Les Jeudis de l'Europe

Livial® : profil de tolérance au niveau mammaire

- Peu de mastodynies (1) : 4,2 % seulement

(1) Données issues de l 'analyse de 8 études cliniques de même méthodologie : 7 études versus placebo(n = 346) et une étude versus E_2/NETA (n = 219). L 'incidence de ces effets indésirables sous tibolone est significativement > à celle du groupe placebo, et l 'incidence des effets indésirables sous E_2/NETA est plus élevée que celle du groupe tibolone, sauf concernant l 'hirsutisme légérement supérieur dans le groupe Livial (1,4 %versus 0,5%)

- Peu d'abandons de traitement pour mastodynies (2)

à 48 semaines le % cumulé d'abandons de traitement motivés par des mastodynies est de 0 % dans le groupe Livial® (n = 0) versus 3 % dans le groupe E_2/NETA (n = 6) ($p<0,05$)

(2) Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative, menée chez 437 femmes ménopausées :
• **tibolone 2,5 mg/j** sans interruption **(n = 218)**
• versus une association de 17 ß-estradiol **(E_2) 2 mg/j** + acétate de noréthistérone **(NETA) 1 mg/j (n = 219)**. Durée de l'étude 48 semaines. Test de Fischer. Critère d'évaluation : suivi de l'évolution des symptômes climatériques et du profil de saignement. Comparés à l'état initial, les 2 traitements ont été efficaces sur l'ensemble des symptômes climatériques ($p < 0,0001$, test de McNemar). La comparaison entre les deux groupes a mis en évidence une différence légère mais significative en faveur du groupe E_2/NETA pour les bouffées de chaleur ($p < 0,01$ à la 48ème semaine, test de Cochran-Mantel-Häenszel). Cependant les taux d'abandons de traitement pour inefficacité ne diffèrent pas significativement entre les groupes ($p = 0,22$).

1- Dossier d'AMM 2000, rapport d'expertise clinique : partie IC_3, volume 2/50, pages 640-641 et pages 767-773.
2- Hammar M et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 904-911.

Les Jeudis de l'Europe

Livial ® : Contre-indications

- Tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou suspectées, notamment cancer du sein et cancer de l'endomètre
- Thrombose veineuse profonde en évolution, maladie thrombo-embolique
- Accident thrombotique artériel en évolution (notamment coronarien ou cérébral)
- Hémorragies génitales non diagnostiquées
- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des composants du produit
- Troubles hépatiques sévères

Contre-indications relatives

- Cardiopathie emboligène
- Antécédent personnel thrombo-embolique veineux récent et documenté

Pour la liste exhaustive, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit Livial®.

Les Jeudis de l'Europe

Livial® : indications

Correction des symptômes liés à la ménopause :

- Troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes)
- Troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence urinaire)
- Troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie)

Les Jeudis de l'Europe

Livial® : mode d'emploi

Médicament de 1ère intention*

PRÉ MÉNOPAUSE

DÈS LE DIAGNOSTIC DE MÉNOPAUSE**

Livial® 2,5 mg comprimé
tibolone

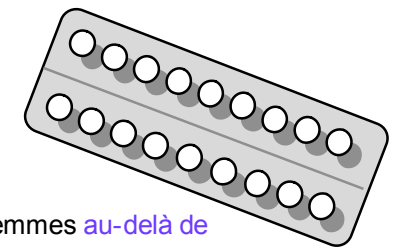
Monothérapie hormonale
inutile d'associer un progestatif

Monodose : 2,5 mg/jour
sans besoin d'adaptation posologique

Monoprise
1 comprimé/jour sans interruption

Traitement sans règles

Boîte de 28 cps
= 1 mois de traitement



*Avis de la Commission de Transparence, 28 mars 2001.
**sauf chez les femmes présentant une contre-indication. L'expérience chez les femmes au-delà de 65 ans est limitée.

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Hormonaux

- Des troubles climatériques
  - Tibolone ou Livial®
  - Phytoestrogènes
  - DHEA
  - Androgènes
- De l'ostéoporose
  - Raloxifène ou Evista®

Les Jeudis de l'Europe

LES PHYTO-ESTROGENES

- Arguments épidémiologiques:
  - Incidence du cancer du sein, de l ’ostéoporose et des maladies CV moindre au Japon.
  - Taux croissant en fonction de l ’immigration: Japon<Hawaï<Californie<Côte Est.
  - Incidence cancer du sein x 2.5 depuis 15 ans :
    - 1950 , 8% de graisses contre 32% en 1980
    - diminution de la consommation de riz et de Soja (à la différence des populations rurales)

Les Jeudis de l'Europe

Structure

- Isoflavones: Génistéïne et Daidzéïne retrouvées dans le soja (x100), pois chiche, haricots et lentilles. Rendues actives par les glucosidases intestinales. Apport alimentaire: 50 à 250 mg/jour au Japon

  < 5 mg/jour en France
- Lignanes: Entérolactone et Entérodiol retrouvés dans les légumes, céréales, fruits.
- Coumestanes: alimentation animale (luzerne)

Les Jeudis de l'Europe

Mécanismes d 'action

- 100 à 1000 fois moins puissants que l 'estradiol
- Se fixent sur les R β de façon compétitive mais affinité 20 à 100 fois plus faible
- Inhibent l'aromatase,la 5α réductase et la 17 OHD Diminution de la sécrétion d 'estrogènes et d 'androgènes.
- In vitro, la génistéine inhibe l 'angiogénèse et provoque l'apoptose (concentrations +++)

Les Jeudis de l'Europe

Effets des Phyto-estrogènes

- **Bouffées de chaleurs :** efficacité intermédiaire.
  ALBERTAZZI: 75 mg d 'isoflavones sur 12 sem. Réduction de 45 % des bouffées de chaleur (vs 30%) en 3 mois. Efficacité dès 15 jours.
  Pas d 'effet notables sur les autres troubles du climatère

- **Utérus:** *DUNCAN*
  Absence d 'effets délétères sur l 'endomètre

Les Jeudis de l'Europe

Phyto-estrogènes et Cardio vasculaire

- Lipides : *ANDERSON*

  37 études avec 47 g de protéines de Soja /j.

  Diminution du CT (20%), LDL (24%), TG (13%)

  Augmentation des HDL (2.5%). NS

- Paroi Vasculaire : *NESTEL*

  85 mg d 'isoflavones sur 5 sem: augmentation de 26% de la compliance artérielle.(21 femmes).

Les Jeudis de l'Europe

Phyto-estrogènes et Os

- Fractures ostéoporotiques moindres mais nombreux facteurs confondants.
- Etudes animales
- Ipriflavone : amélioration de la DMO chez les F ménopausées ou sous analogues GnRH .
- Potter: Régime riche en IF pendant 6 mois chez des F ménopausées : augmentation de 2% de la DMO lombaire.

Les Jeudis de l'Europe

Ipriflavone

- Ohta H, Hormon Res 1999
- 60 femmes ménopausées, 1 an
- Pas de baisse de BMD
  - Alexandersen P, JAMA 2001
- 474 femmes, Tscore <-2, 36 mois
- Perte osseuse comparable au groupe contrôle
  Pas de réduction du risque fracturaire
  Risque de lymphopénie

Les Jeudis de l'Europe

Phyto-estrogènes et Sein

- In Vitro : culture de ç cancéreuses MCF7 (REα): effet biphasique de la Génistéïne:
  - à doses physio (< 10µM/l) : stimulation çaire
  - à doses pharmaco (> 10µM/l) : inhibition
  - en présence de Tamox et à doses physio : augmentation de la prolifération des ç initialement inhibées.

Les Jeudis de l'Europe

Phyto-estrogènes et Sein (2)

- Etudes in vivo rares: nécessité de prélever du tissu mammaire.
- Etudes cas-témoins: diminution du RR de cancer du sein (RR=0.4) chez les femmes consommant une grande quantité de soja uniquement en préménopause.
- En l'absence de données scientifiques précises, prudence si ATCD de cancer du sein et absence de prescription conjointe avec du Tamoxifène

Les Jeudis de l'Europe

INDICATIONS

- Pas d ’arguments scientifiques suffisants sur la prévention de l ’ostéoporose ou des maladies cardiovasculaires
- Troubles climatériques et contre-indication vasculaire.
- Refus des « hormones » par les patientes ou THS mal supporté.

Les Jeudis de l'Europe

INDICATIONS
Afssaps 9mars 2005

- Les études concernant les PhytoE ne permettent pas à ce jour d'établir un effet des PE sur les BDC
- Les isoflavones pourraient avoir un effet limité sur l'OP et la perte des fonctions cognitives. Cependant ces effets nécessitent d'être confimés par des études cliniques bien menées
- Pas d'augmentation du risque de cancer du sein mais…

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Hormonaux

- Des troubles climatériques
  - Tibolone ou Livial®
  - Phytoestrogènes
  - DHEA
  - Androgènes
- De l'ostéoporose
  - Raloxifène ou Evista®

Les Jeudis de l'Europe

DHEA

- Stéroïde le plus abondant produit par la surrénale, propre aux primates.
- Aucune activité intrinsèque : précurseur à l ’origine d ’une synthèse intracellulaire de composés androgéniques et estrogéniques d ’inégale importance selon les tissus ==> afflux en stéroïdes sexuels in situ sans rapport avec leur concentration plasmatique.

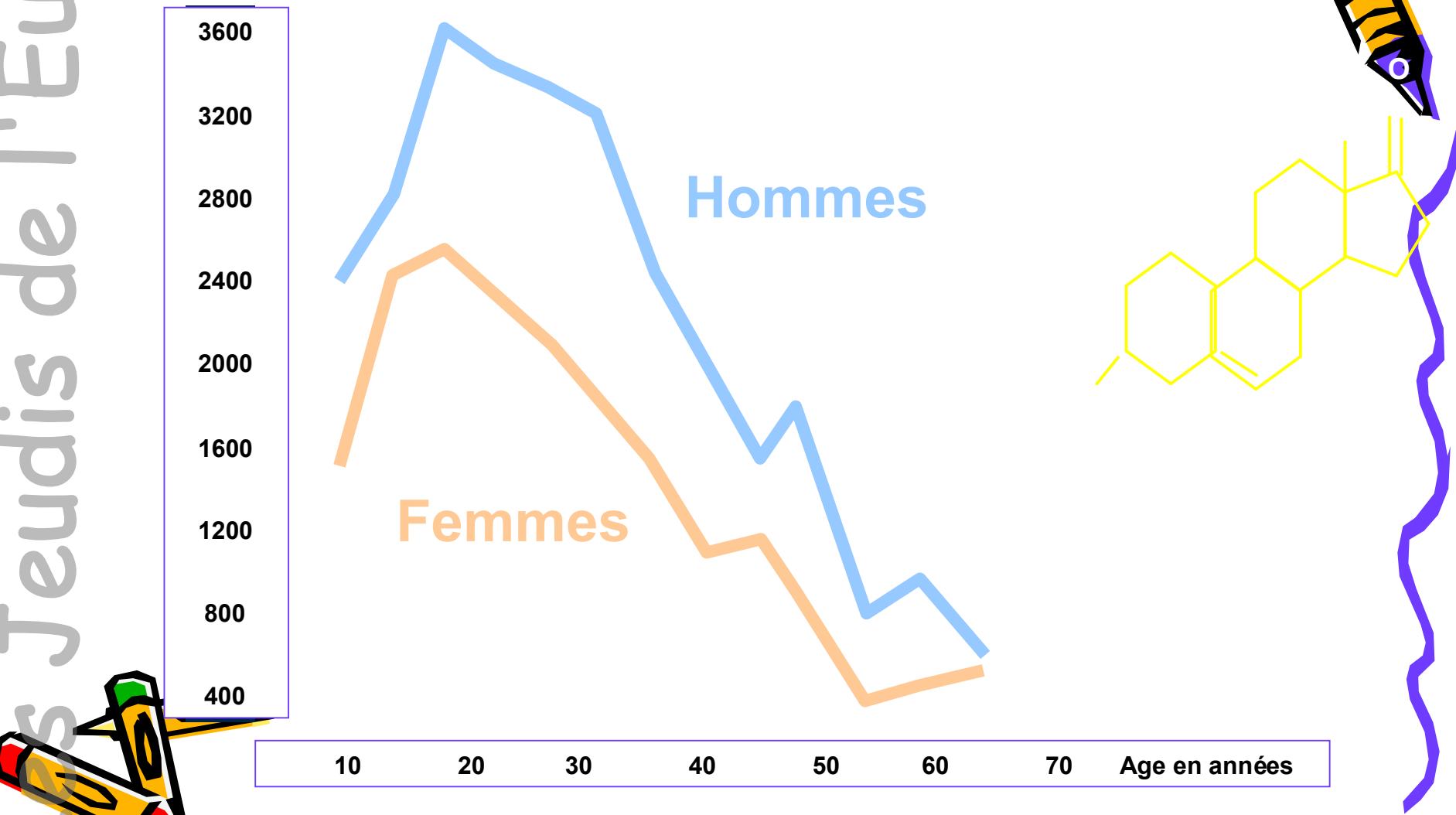
Les Jeudis de l'Europe

DHEA

- Circule liée à l ’albumine, catabolisée par le foie.
- Concentration plasmatique à partir de 6 à 8 ans et maximale entre 20 et 30 ans.
- Grandes variations interindividuelles.

Les Jeudis de l'Europe

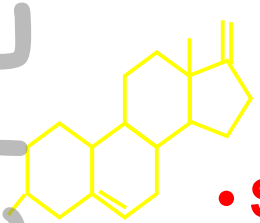
DHEAS : taux sériques en fonction de l'âge



D'après Orentreich *et al, J. Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551-5

Les Jeudis de l'Europe

DHEA et DHEAS : carte d'identité



DHEA

- **Sources :**
  Surrénales + gonades
- **Taux sériques** (ng/ml)

Femmes 20-40 ans - 1,2 à 8

Hommes 20-40 ans - 1,5 à 7,5

- **Métabolites :**
  Sulfate de DHEA
  + androstènedione
  + testostérone
  + androstènediol
  + estrogènes

DHEAS

- **Sources :**
  Surrénales + foie
- **Taux sériques** (ng/ml)
  Femmes - 650 à 4 250
  Hommes - 1 000 à 5 500
- **Métabolites :**
  Interconversion
  avec la DHEA

Récepteurs : ?

Les Jeudis de l'Europe

DHEA

- Beaulieu EE, PNAS 1999
  - 280 femmes et hommes (60-79 ans)
    DHEA 50 mg/j vs placebo pendant 1 an
  - Chez l 'homme:
    Pas d 'effet sur les marqueurs ou la DMO
  - Chez la femme:
    <70 Augmentation de la DMO au col fémoral
    >70 Augmentation de la DMO au radius
    Diminution du CTX (-26% à 1 an)

Les Jeudis de l'Europe

DHEA ou THS

Il faut choisir !

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Hormonaux

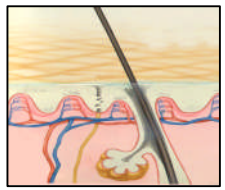
- Des troubles climatériques
  - Tibolone ou Livial®
  - Phytoestrogènes
  - DHEA
  - Androgènes
- De l'ostéoporose
  - Raloxifène ou Evista®

Les Jeudis de l'Europe

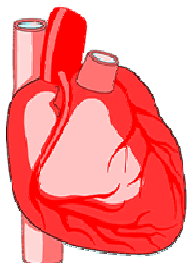
Androgénothérapie +THS : Risques- avantages

Risques :

Virilisation

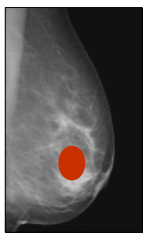


Lipides
et risque C.V.



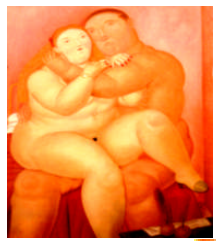
Poids

Cancers



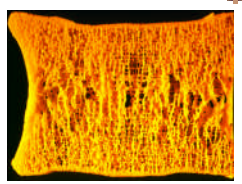
Avantages :

Libido

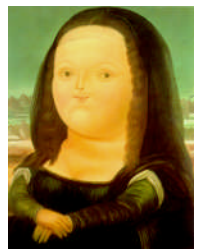


Cerveau

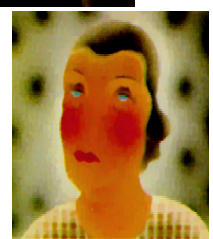
Os



C. corporelle



B. de chaleur ?



Les Jeudis de l'Europe

Androgénothérapie + THS : Comment ?

- **Attention! Effet-dose et Effet-durée :**

Choisir la plus petite dose efficace par posologies croissantes

- **Se méfier des récepteurs susceptibles**

Anciennes acnéiques, hyperpilosités, fumeuses….

- Surveiller le lipidogramme
- Toujours associer un P. si utérus présent
- Principe du « test thérapeutique »

Androgènes + THS : LESQUELS ?

Nom com.	Molécule	Voie	Doses
Androgel	Testo.	Percutan.	2,25 g/dose
Andractim	Dihydro.T	Percutan.	5g/dose
Androtard.	T.enantha.	IM	250 mg
DHEA	------	Orale	25-50 mg
Pantesto.	T.undéca	Orale	25 mg

NB : Aucune de ces molécules n'a d'indication chez les femmes

Les Jeudis de l'Europe

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Non Hormonaux

- Des troubles climatériques
- De l'ostéoporose
  - Bisphophonates : Actonel®, Fosamax®

Les Jeudis de l'Europe

Les tt des BDC avec AMM

- Abufène® (bêta-alanine) : aa qui s'oppose à la décharge brutale d'histamine. Réduction des BDC dès la 3° semaine.
  - Cp dosés à 400 mg . 1 à 3 par jour sans limitation de durée.

- Agréal® (véralipride) : dérivé benzamide ayant une action anti-dopaminergique. Efficacité sur les BDC, insomnie et troubles de l'humeur.
  - Cp dosés à 100 mg. 1 cp par jour 20 j par mois (pour faire disparaitre l'hyperprolactinémie induite)

Les Jeudis de l'Europe

Les tt des BDC sans AMM

Catapressan® (clonidine) : agoniste des récepteurs noradrénergiques. 2 études randomisées chez des F avec Kc du sein sous tamox. Réduit les BDC de 38% à la dose de 0,1 mg pendant 2 mois. Mais, altération du sommeil, vertiges, sécheresse buccale, constipation.

- Cp dosés en France à 0,15 mg.

Neurontin® (gabapentine) : une seule étude randomisée avec 900 mg / J vs Placebo. Réduit les BDC de 54% (vs 29%) à 9 semaines. Mais, somnolence, vertiges.

- Gélules à 100, 300 et 400 mg et Cp dosés à 600 et 800 mg. Si dose journalière > 300 mg, plusieurs prises.

Les Jeudis de l'Europe

Les tt des BDC sans AMM : les antidépresseurs inhibiteurs de la re-capture de la sérotonine

- Essais cliniques chez des femmes avec Kc du sein prenant ou non du tamoxifène
- Effexor LP® (venlafaxine) : 1 étude randomisée. A 4 semaines, réduit les BDC de 37% à la dose de 37,5 mg. Mais, nausées, vomissements.
- Déroxat® (paroxétine) : une seule étude randomisée avec 20mg / J. Réduit les BDC de 62% (vs 38%) à 6 semaines.

Les Jeudis de l'Europe

Les tt des BDC sans AMM : les antidépresseurs inhibiteurs de la re-capture de la sérotonine

- Essais cliniques chez des femmes avec Kc du sein prenant ou non du tamoxifène
- Prozac® (fluoxétine) : 1 étude randomisée. A 4 semaines, réduit les BDC de 50% à la dose de 20 mg (vs36 %). Efficacité modérée.

- Lequel est le plus efficace et le mieux toléré ? Dose à recommander ? Durée acceptable ?

Les Jeudis de l'Europe

Les traitements Non Hormonaux

De l'ostéoporose post ménopausique

Au programme de demain !